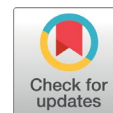





## ARTIGO ORIGINAL



# Atividade autonômica cardíaca, função endotelial e aptidão física em pacientes diabéticos do tipo 2

*Cardiac autonomic activity, endothelial function, and physical fitness in type 2 diabetic patients*

Cauê Padovani<sup>1,\*</sup> , Regiane Maria da Costa Arruda<sup>1</sup> , Shane Phillips<sup>2</sup> , Luciana Maria Malosá Sampaio<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade de Illinois. Chicago, Illinois, United States of America.

Recebido em 12 de fevereiro de 2022, aceito em 5 de julho de 2022, publicado em 5 de setembro de 2021.

### PALAVRAS-CHAVE

Aptidão física  
Diabetes Mellitus tipo 2  
Endotélio vascular  
Frequência cardíaca

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a associação entre atividade autonômica cardíaca, função endotelial e aptidão física em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DT2).

**Métodos:** Foram estudados 27 pacientes com DT2, com média de idade de  $57 \pm 9$  anos e tempo médio de doença de  $7,4 \pm 5$  anos. A avaliação da aptidão física foi realizada pelo *Shuttle Walking Test* (SWT), a modulação autonômica cardíaca pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função endotelial foi avaliada pela dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial por meio de imagem ultrassonográfica.

**Resultados:** O principal achado deste estudo foi que alguns índices de VFC (SDNN, RMSSD e HF) correlacionaram-se significativamente com a função endotelial nos indivíduos com DT2, com valores de R entre 0,51 e 0,57 ( $p < 0,05$ ), para todas as relações. Além disso, foi encontrada associação entre a distância percorrida no SWT e o diâmetro basal da artéria braquial ( $R = 0,59$ ;  $p = 0,01$ ).

**Conclusão:** Nossos dados demonstram que alguns índices de VFC estão associados à DMF, indicando interação entre esses dois sistemas. Além disso, nossos achados sugerem uma correlação entre aptidão física e função endotelial nos indivíduos com DT2.

\*Autor de correspondência:

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho.  
End.: Rua São Sebastião 80, Apto. 56. Bairro: Vila da Saúde. São Paulo, SP, Brasil | CEP 04.144-060  
Fone: (11) 96928-8228  
E-mail: [caue.padovani@hc.fm.usp.br](mailto:caue.padovani@hc.fm.usp.br) (Padovani C)

Este estudo foi realizado na Universidade Nove de Julho.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1279>

Como citar este artigo: Padovani C, Arruda RMC, Phillips S, Sampaio LMM. Cardiac autonomic activity, endothelial function, and physical fitness in type 2 diabetic patients. Rev Cienc Saude. 2022;12(3):53-60.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1279>

2236-3785/© 2022 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))



**KEYWORDS**

Heart rate  
Physical fitness  
Type 2 Diabetes  
Mellitus  
Vascular endothelium

**ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the association between cardiac autonomic activity, endothelial function, and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D).

**Methods:** A total of 27 T2D patients with a mean age of  $57 \pm 9$  years and a mean disease duration of  $7.4 \pm 5$  years were investigated. Physical fitness was assessed by the Shuttle Walking Test (SWT), cardiac autonomic modulation by heart rate variability (HRV), and endothelial function by flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery by ultrasound imaging.

**Results:** The main finding of this study was that some HRV indices (SDNN, RMSSD, and HF) correlated significantly with endothelial function in individuals with T2D, with R values ranging from 0.51 to 0.57 ( $p < 0.05$ ) for all associations. In addition, an association was found between the distance walked on the SWT and the baseline brachial artery diameter ( $R = 0.59$ ,  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** Our data demonstrate that some HRV indices are associated with FMD, indicating an interaction between these two systems. Furthermore, our findings suggest a correlation between physical fitness and endothelial function in individuals with T2D.

**INTRODUÇÃO**

O diabetes é uma doença complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo<sup>1,2</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 16 milhões de brasileiros sofrem de diabetes. A incidência da doença cresceu 61,8% nos últimos dez anos e o Brasil ocupa o 4º lugar no ranque dos países com o maior número de casos de diabetes<sup>3</sup>.

O diabetes mellitus tipo 2 (DT2) é uma doença metabólica resultante de defeitos na função das células  $\beta$  do pâncreas e resistência à insulina, que causa uma variedade de complicações cardiovasculares e nervosas<sup>1,2,4</sup>. Além disso, o dano resultante dos nervos autonômicos distribuídos no coração e vasos sanguíneos em pacientes com DT2 pode causar neuropatia autonômica cardiovascular, aumentando o risco de morte<sup>5,6</sup>.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) reflete a variação no tempo entre cada batimento cardíaco, indicando a capacidade do controle autonômico cardíaco de responder a múltiplos estímulos fisiológicos, como alterações metabólicas e mecânicas<sup>7</sup>. Quaisquer alterações negativas na interação entre os sistemas nervoso central e periférico (vias aferentes ou eferentes) diminuem a VFC, prejudicando o controle autonômico cardíaco e aumentando o risco de morte cardíaca<sup>8,9</sup>. O DT2 pode estar associado a menor sensibilidade baroreflexa e resposta cronotrópica anormal, alterando a regulação da frequência cardíaca<sup>10</sup>.

O endotélio é um regulador chave da homeostase vascular, sua disfunção é considerada um marcador precoce da aterosclerose e um preditor independente de eventos cardiovasculares. Essa disfunção endotelial pode estar presente em pacientes com DT2. A hiperglicemia prolongada no DT2 pode causar uma série de alterações patológicas nas células do endotélio vascular, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias que provocam disfunção mitocondrial e lesões oxidativas<sup>11,12</sup>.

O exame da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial por meio de imagem ultrassonográfica é uma medida não invasiva da função endotelial. Essa técnica é baseada no princípio de que um aumento no fluxo sanguíneo devido à hiperemia reativa (resposta vasodilatadora) poderia aumentar a produção de óxido

nítrico induzida pelo estresse de cisalhamento<sup>13,14</sup>.

A literatura mostra que a prática de exercício físico pode ser usada como uma estratégia não farmacológica eficaz para aumentar a VFC<sup>15</sup> e melhorar a função endotelial em populações com fatores de risco cardiovasculares<sup>13</sup>. No entanto, estudos que investigam aptidão física, VFC e função endotelial em pacientes com DT2 são escassos. Até o momento, nenhum estudo associando essas variáveis foi encontrado. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre VFC, função endotelial e aptidão física em pacientes com DT2.

**MÉTODOS***Desenho do estudo e população*

Trata-se de um estudo transversal com pacientes com DT2, realizado no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho. Foi desenvolvido de acordo com os padrões de pesquisa em humanos estabelecidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da universidade (CAAE 77531417.5.0000.5511, parecer no. 2.314.292). Obtivemos consentimento por escrito dos sujeitos após explicar detalhadamente os objetivos, métodos, riscos e benefícios potenciais do estudo.

Foi realizada a divulgação presencial pelos pesquisadores responsáveis do estudo e folhetos explicativos com os objetivos, métodos e benefícios do mesmo foram deixados na secretaria da sede da Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (ANAD) em São Paulo, SP. Os voluntários, a maioria participantes dessa associação, foram recrutados de março a agosto de 2019. Os critérios de inclusão foram idade  $\geq 40$  anos, diagnóstico de DT2 confirmado por um médico (glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL e hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  ou uso contínuo de hipoglicemiantes orais ou insulina) e nível cognitivo suficiente para compreender os procedimentos e seguir as instruções do estudo. Os critérios de exclusão foram fatores ou doenças prévias que limitassem o desempenho de qualquer uma das avaliações do estudo: (1) distúrbio músculo-esquelético da coluna e/ou membros inferiores com comprometimento da marcha independente; (2)

doença respiratória exacerbada acarretando dificuldade para respirar, falta de ar e cansaço intenso; (3) sinais e sintomas de doenças cardiovasculares agudas ou descompensadas como dores no peito, palpitações cardíacas, palidez, tontura e pressão arterial (PA) não controlada; e (4) neuropatia periférica grave com perda de sensibilidade, fraqueza e atrofia muscular em membros inferiores acarretando prejuízo da marcha.

### Procedimentos

As variáveis estudadas foram coletadas em dois dias consecutivos de avaliação. Na primeira visita do paciente ao laboratório foi realizada uma entrevista na qual foram coletadas informações como gênero, idade, exames laboratoriais (hemoglobina glicosilada, colesterol e triglicerídeos), comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, ex-fumante), medicamentos utilizados (hipoglicemiantes oral, insulinas, anti-hipertensivos, estatinas e fibratos) e as medidas antropométricas. Com relação às comorbidades, foi considerada hipertensão arterial sistêmica como pressão arterial sistólica > 140 mmHg e pressão arterial diastólica > 90 mmHg, ou uso crônico de anti-hipertensivo; e dislipidemia quando colesterol total > 200 mg/dL ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) > 130 mg/dL ou uso crônico de estatinas.

No mesmo dia, após a entrevista, foi realizada a avaliação da aptidão física pelo *Shuttle Walking Test* (SWT). Na segunda visita foram avaliadas, respectivamente, a modulação autonômica cardíaca pela VFC e a função endotelial pela DMF.

### Medidas antropométricas

A altura e o peso foram medidos por métodos convencionais (roupas leves e não calçados) com estadiômetro e balança eletrônica, respectivamente, e o índice de massa corporal (IMC em kg/m<sup>2</sup>) foi calculado pelo peso dividido pela altura ao quadrado. A avaliação da composição corporal (massa corporal magra e gorda)

foi realizada pelo método de bioimpedância (Biodynamics® Modelo 450, TBW).

### Avaliação da aptidão física

O SWT é um teste de caminhada simples, válido, confiável e seguro. É útil na prática clínica para avaliar a aptidão física em algumas condições de saúde. No presente estudo, o SWT foi realizado de acordo com a descrição original<sup>16</sup>. Foi utilizado um corredor de 10 m, onde dois cones inseridos a 0,5 m de cada extremidade demarcam uma distância de 9 m (Figura 1). O paciente deve ir e vir nesse caminho predeterminado, de acordo com o ritmo imposto pelos estímulos sonoros. O sinal sonoro único sinaliza ao paciente para manter a velocidade de caminhada e o som triplo determina o início de um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total consiste em 12 níveis, com duração de 1 min cada. Durante o teste, a cada minuto, a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso (SpO<sub>2</sub>) foram monitoradas usando um oxímetro portátil (Ohmeda-Biox 3700®). Além disso, a PA e as variáveis de esforço percebido (escala de Borg modificada) foram registradas antes e após o teste. O SWT foi interrompido pelo examinador quando o paciente não atingiu o cone no momento do estímulo sonoro (o paciente não conseguiu acompanhar o ritmo do teste) ou quando relatou algum desconforto (tontura, náusea, dispneia significativa, fadiga extrema ou dor no peito).

### Avaliação do controle autonômico cardíaco

Primeiro, cada voluntário recebeu as seguintes orientações para o dia anterior e o dia da coleta da VFC: evitar bebidas estimulantes (chá, café, álcool), não praticar atividade física, fazer refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 h). A coleta foi realizada em laboratório climatizado, com temperatura entre 22°C e 24°C, umidade entre 50% e 60% e no mesmo período do dia (manhã ou tarde).

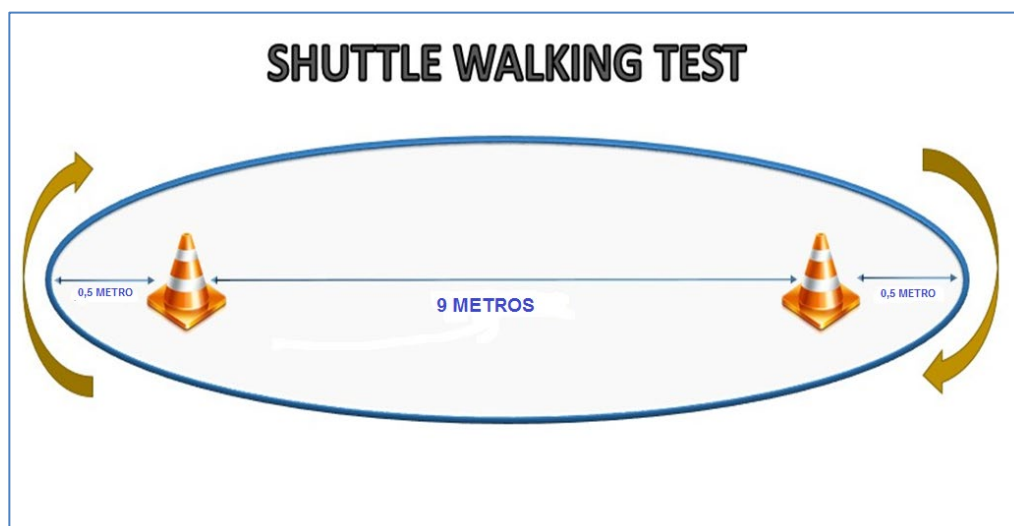


Figura 1 – Posicionamento dos cones para a realização do *Shuttle Walking Test* (SWT).

Os intervalos RR (iRR) foram registrados continuamente por um sistema de telemetria usando um medidor de cardiofrequência Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Esses dados foram usados para quantificar a VFC. Cada sujeito descansou por 10 min antes do início da coleta de dados para garantir a estabilização da FC. A FC foi registrada continuamente durante um período de 10 min com o paciente em decúbito dorsal e outros 10 min com o paciente em pé.

Os sinais de FC foram transferidos para um microcomputador e a série iRR foi revisada por inspeção visual. Somente segmentos com mais de 90% de batimentos puramente sinusais foram incluídos na análise final. Ao final do exame, as séries de iRR foram extraídas em formato de texto através do software Kubios HRV Standard para Windows (Kubios Oy, Kuopio, Finlândia, versão 3.1.0) para obter as variáveis relacionadas ao domínio do tempo e da frequência da VFC (Figura 2). Com relação à análise do domínio do tempo foram calculados o desvio padrão de intervalos RR normais (SDNN) e a raiz quadrada da média das sucessivas diferenças do intervalo RR (RMSSD), que representam a variabilidade geral e a atividade nervosa parassimpática, respectivamente. Para a análise no domínio da frequência, foram calculados componente da baixa frequência (LF), da alta frequência (HF) e a relação entre componentes de baixa e alta frequência (LF/HF). LF é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático, enquanto HF indica atividade parassimpática sobre o coração. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração<sup>6,17</sup>.

### Avaliação da função endotelial

Para a avaliação da função endotelial, os participantes deveriam abster-se de medicamentos vasoativos, exercícios, alimentos ricos em nitratos e cafeína por 24 h e álcool por 48 h antes do teste para minimizar o efeito desses fatores de confusão. Antes da avaliação, o participante descansou por pelo menos 15 a 20 min. Para avaliação da artéria braquial, o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°) e estabilizado por um suporte de espuma.

A alteração no diâmetro da artéria braquial foi mensurada por ultrassonografia vascular com Doppler colorido (Philips Medical Systems, ViCare Medical, Dinamarca) (Figura 3), antes e depois de hiperemia reativa causada pela insuflação de um manguito de pressão. Utilizamos um protocolo descrito em estudos anteriores<sup>18,19</sup>. Trata-se de um método eficaz, simples e não invasivo que permite medir a resposta vascular. Dessa forma, foram mensurados o diâmetro basal (mm) da artéria braquial, o diâmetro pico (mm) e a porcentagem de dilatação mediada por fluxo (DMF%). A análise dos dados da função endotelial foi realizada no software Cardiovascular Suite (Quipu Group, versão 3.4, EUA).

### Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Microsoft Inc., Chicago, IL, EUA), versão 20.0. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. A análise descritiva das variáveis qualitativas foi realizada a partir da distribuição da frequência absoluta e relativa (%), e as variáveis quantitativas foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil de 25% a 75%) ou média  $\pm$  desvio padrão, quando apropriado. A correlação de Spearman foi utilizada para quantificar a associação entre as variáveis. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

## RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados de forma não-probabilística 30 indivíduos; três foram excluídos (um apresentava distúrbio músculo-esquelético de membros inferiores com comprometimento da marcha independente impossibilitando a realização do SWT e dois não compareceram ao segundo dia de avaliação). A amostra final foi composta por 27 indivíduos, a maioria com excesso de peso e do gênero feminino. As características demográficas estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Características da população estudada (N = 27). Dados apresentados em valor absoluto (%) ou média  $\pm$  desvio padrão.

Variáveis	Valores
Gênero feminino; n (%)	20 (74)
Idade (anos)	57 $\pm$ 9
Mín - máx	46 - 69
Tempo da doença (anos)	7,4 $\pm$ 5
Exames laboratoriais	
Hemoglobina glicosilada (%)	7,6 $\pm$ 1,9
Colesterol total (mg/dL)	179 $\pm$ 42,5
Triglicerídeos (mg/dL)	182 $\pm$ 78
Bioimpedância	
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 $\pm$ 2,6
Massa magra (%)	65,4 $\pm$ 3,3
Massa gorda (%)	34,5 $\pm$ 3,3
Comorbidades	
Hipertensão arterial sistêmica	22 (81,5)
Dislipidemia	12 (44,5)
Ex-fumante	2 (7,4)
Medicações	
Hipoglicemiante oral	27 (100)
Insulinas	14 (52)
Anti-hipertensivo	22 (81,5)
Estatinas e/ou fibratos	2 (7,4)

Com relação à avaliação da aptidão física, verificou-se que a distância percorrida dos pacientes com DT2 no SWT foi de 420 m (IIQ 330 m - 477,5 m). Variáveis relacionadas à VFC e avaliação da função endotelial estão descritas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

As correlações entre função endotelial, atividade autonômica cardíaca e aptidão física estão descritas na Tabela 4.

**Tabela 2** – Variáveis da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Variáveis	Valores
Domínio do tempo	
SDNN (ms)	13,95 (12,02 - 17,90)
Média RR (ms)	862 (798 - 903)
Média da FC (bpm)	69,50 (66,50 - 75,00)
RMSSD (ms)	15,60 (10,12 - 21,55)
Índice de estresse	24,25 (20,45 - 27,20)
Domínio da frequência	
LF (nu)	46,61 (34,65 - 69,64)
HF (nu)	53,11 (30,34 - 65,29)
LF/HF	2,142 (1,314 - 3,907)

SDNN: desvio padrão de intervalos RR normais; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das sucessivas diferenças do intervalo RR; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; LF/HF: relação entre componentes de baixa e alta frequência. Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil).

**Tabela 3** – Variáveis da função endotelial.

Variáveis	Valores
Diâmetro basal (mm)	2,96 (2,54 - 3,53)
Diâmetro pico (mm)	3,46 (2,93 - 4,21)
DMF (%)	10,18 (6,48 - 15,80)

DMF: dilatação mediada por fluxo. Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil).

## DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é que alguns índices de VFC se correlacionaram com a função endotelial nos pacientes com DT2. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes, pois em pacientes diabéticos, a VFC reduzida é considerada uma marca da neuropatia autonômica cardíaca, o que representa uma complicação grave associada a um aumento de aproximadamente duas vezes na mortalidade, morte súbita e isquemia miocárdica silenciosa<sup>5,20</sup>.

Uma redução significativa da VFC em pacientes com DT2 em comparação aos controles foi verificada anteriormente em estudos de grande população. Eles sugeriram que danos graves às grandes fibras nervosas mielinizadas, além da degeneração neurológica generalizada, que geralmente afeta as pequenas fibras nervosas do sistema nervoso autônomo, foram responsáveis pela neuropatia parassimpática profunda em pacientes com DT2<sup>5,21-23</sup>.

Existem poucos relatos sobre a interação entre a

função endotelial e o sistema nervoso autônomo em estudos clínicos. Lellamo et al.<sup>24</sup> sugeriram que o aumento da atividade do sistema nervoso simpático periférico e a redução da atividade do sistema nervoso parassimpático estavam associados ao comprometimento da função endotelial em familiares saudáveis de primeiro grau de pacientes diabéticos.

Em vários estados de doença, a atividade vagal cardíaca reduzida é acompanhada por função endotelial prejudicada. As evidências de estudos em animais indicam interação entre os dois sistemas, mas esses dados com estudos em humanos são limitados. A interação pode ocorrer centralmente em virtude da influência de mediadores endoteliais, principalmente óxido nítrico, na função do sistema nervoso autônomo. O óxido nítrico sintase, em suas isoformas endotelial e neuronal, é distribuído nas regiões do sistema nervoso central responsáveis pela regulação autonômica. Estudos recentes sugeriram que o endotélio é um importante mediador do desequilíbrio de sinalização do sistema nervoso autônomo<sup>25-27</sup>.

Nossos dados estão de acordo com Pinter et al.<sup>26</sup>, que em estudo recente com jovens voluntários masculinos saudáveis, encontrou uma correlação positiva significativa entre os índices de VFC (RMSSD, PNN50 e HF) e a DMF. Eles sugeriram que mediadores endoteliais, especialmente o óxido nítrico liberado localmente a partir do endotélio capilar, poderiam aumentar os efeitos das entradas vagais durante o ciclo respiratório. A descarga vagal aumenta durante a expiração e diminui durante a inspiração, produzindo arritmia sinusal respiratória. Como resultado, o principal componente da VFC a curto prazo, relacionado à respiração, é influenciado pela disfunção endotelial<sup>21,26</sup>.

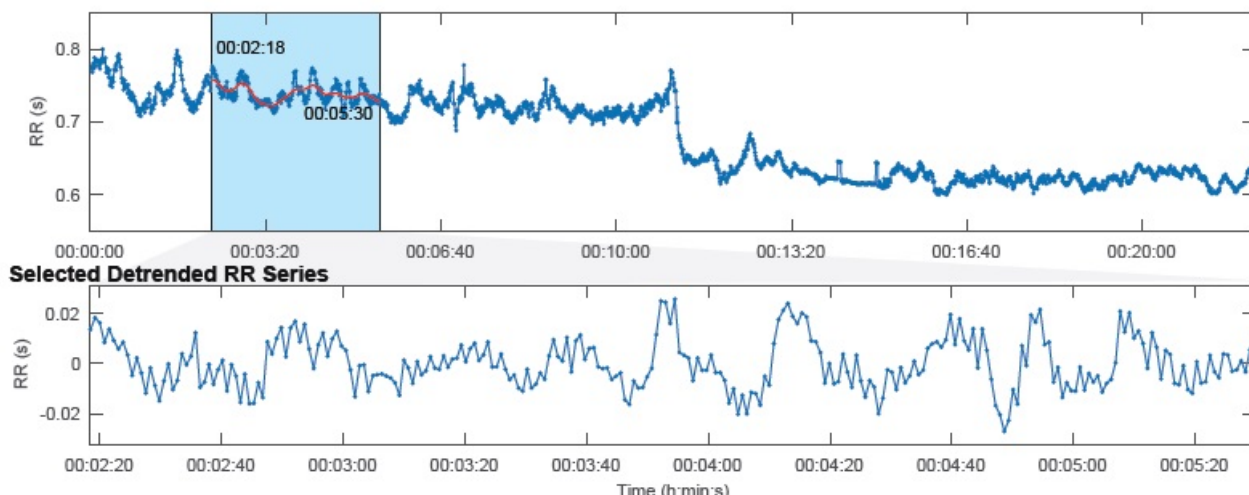
Considerando a relação recíproca entre as atividades vagal e simpática, pode-se supor que indivíduos com baixa atividade vagal cardíaca tenham alta atividade simpática, levando a uma DMF reduzida. Sabe-se que a estimulação simpática aumenta o estresse oxidativo e reduz a produção de óxido nítrico endotelial. Além disso, a dominância simpática na função do sistema nervoso autônomo pode levar ao aumento da rigidez arterial, que por sua vez aumenta a pulsatilidade, danificando o endotélio, reduzindo a DMF<sup>26</sup>.

Adicionalmente, nossos resultados mostraram associação entre a distância percorrida no SWT e o diâmetro basal da artéria braquial. Esses achados sugerem uma correlação entre aptidão física e função endotelial em pacientes com DT2. Nossos dados estão de acordo com estudos que mostram que a aptidão física está associada a menor frequência cardíaca, maior atividade vagal cardíaca e melhora da função endotelial<sup>26,28</sup>. Neste contexto, a prática regular de atividade física tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal devido às adaptações fisiológicas ocorridas pelo aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta<sup>17</sup>.

A principal limitação deste estudo é o pequeno tamanho da amostra e sua natureza transversal. No entanto, a força de nossa pesquisa reside no fato de que é imperativo rastrear neuropatia autonômica e disfunção endotelial o mais cedo possível em pacientes com DT2 para prevenir ou retardar suas sérias consequências.

# HRV Analysis Results

RR Time Series (Artifact correction "Threshold (strong)": 0% of beats corrected) — Detrending method: Smoothed Spline, 500



### Kubios HRV - Results Overview

Results compared to Normal (resting) values

Parasympathetic tone (recovery)

Mean RR: 739 ms

RMSSD: 7.9 ms

HF power n.u.: 10.4%

Sympathetic tone (stress)

Mean HR: 81 bpm

Stress index: 34.3

LF power n.u.: 89.5%

**PNS Index = -2.33**

**SNS Index = 5.59**

### Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	739
Mean HR*	(bpm)	81
Min HR	(bpm)	78
Max HR	(bpm)	84
SDNN	(ms)	9.9
RMSSD	(ms)	7.9
NN50	(beats)	0
pNN50	(%)	0.00
RR triangular index		3.56
TINN	(ms)	46.0
Stress Index (SI)		34.3

### Frequency-Domain Results (AR Spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band (Hz)		0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency (Hz)		0.037	0.064	0.155
Power	(ms <sup>2</sup> )	22	53	6
Power	(log)	3.112	3.967	1.819
Power	(%)	27.55	64.81	7.56
Power	(n.u.)		89.46	10.44
Total power	(ms <sup>2</sup> )	82		
Total Power	(log)	4.401		
LF/HF ratio		8.570		
EDR	(Hz)	-		

### Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	5.6
SD2	(ms)	12.8
SD2/SD1		2.300
Approximate Entropy (ApEn)		1.058
Sample Entropy (SampEn)		1.810
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, $\alpha_1$		1.315
Long-term fluctuations, $\alpha_2$		0.582

Figura 2 – Análise dos resultados da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) realizada pelo software Kubios HRV Standard.

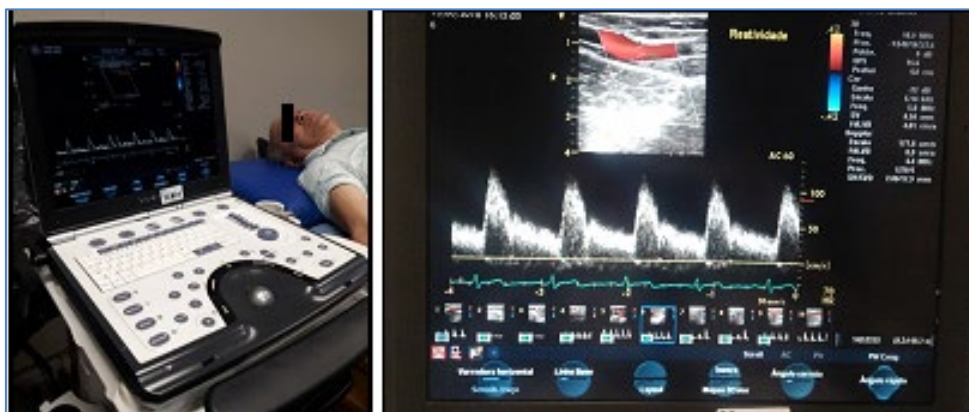


Figura 3 – Imagem da ultrassonografia vascular com doppler da artéria braquial.

Tabela 4 – Correlações entre função endotelial, atividade autonômica cardíaca e aptidão física.

Variáveis	Coefficiente de correlação	P valor
DMF (%) x SDNN (ms)	0,51	0,03*
DMF (%) x RMSSD (ms)	0,55	0,02*
DMF (%) x LF (nu)	0,18	0,47
DMF (%) x HF (nu)	0,57	0,01*
DMF (%) x Distância percorrida no SWT (m)	0,03	0,91
Distância percorrida no SWT (m) x diâmetro basal (mm)	0,59	0,01*
Distância percorrida no SWT (m) x SDNN (ms)	0,17	0,38
Distância percorrida no SWT (m) x RMSSD (ms)	0,20	0,92
Distância percorrida no SWT (m) x LF (nu)	0,23	0,24
Distância percorrida no SWT (m) x HF (nu)	0,15	0,43

DMF: dilatação mediada por fluxo; SDNN: desvio padrão de intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média das sucessivas diferenças do intervalo RR; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; SWT: *Shuttle Walking Test*.

## CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram correlação entre alguns índices de VFC e função endotelial, assim como entre aptidão física e função endotelial nos indivíduos com DT2. Entretanto, estudos que associam aptidão física, VFC e função endotelial em pacientes com DT2 têm sido pouco explorados na literatura. Dessa forma, mais pesquisas associando essas variáveis são necessárias. Uma investigação mais aprofundada da interação entre a modulação autonômica cardiovascular e a função endotelial pode ajudar a esclarecer os

mecanismos complexos envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular em pacientes com DT2.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os envolvidos no estudo, aos pacientes, à equipe e à Universidade Nove de Julho.

## REFERÊNCIAS

- Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):308-14. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1>
- Pimentel I. Taxa de incidência de diabetes cresceu 61,8% nos últimos 10 anos [Internet]. Manguinhos (RJ): Fiocruz; 2018 Feb 2 [cited 2022 Ago 18]. Available from: <https://bit.ly/3A2Or24>
- Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2174-80. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2174>
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
- Kang SJ, Ko KJ, Baek UH. Effects of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(7):2088-93. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2088>

7. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00003>
8. De Angelis K, Santos MSB, Irigoyen MC. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 18];3:1-7. Available from: <https://bit.ly/3zWCjja>
9. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1895-901. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1895>
10. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;55(11):1532-7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.06.025>
11. Vincent A, Edwards J, McLean L, Hong Y, Cerri F, Lopez I, Quattrini A, Feldman EL. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2010;120(4):477-89. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0697-7>
12. Góralczyk K, Szymańska J, Szot K, Fisz J, Rość D. Low-level laser irradiation effect on endothelial cells under conditions of hyperglycemia. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):825-31. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1880-4>
13. Gibbs BB, Dobrosielski DA, Bonekamp S, Stewart KJ, Clark JM. A randomized trial of exercise for blood pressure reduction in type 2 diabetes: effect on flow-mediated dilation and circulating biomarkers of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):446-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.035>
14. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(5):679-92. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>
15. Gambassi BB, Almeida FJF, Almeida AEAF, Ribeiro DAF, Gomes RSA, Chaves LFC, et al. Acute response to aerobic exercise on autonomic cardiac control of patients in phase III of a cardiovascular rehabilitation program following coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(3):305-10. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0030>
16. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47(12):1019-24. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>
17. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>
18. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>
19. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2015;121(5):178-86. <https://doi.org/10.3109/13813455.2015.1087033>
20. Stirban A, Laude D, Elghozi JL, Sander D, Agelink MW, Hilz MJ, Ziegler D. Acute effects of sildenafil on flow mediated dilatation and cardiovascular autonomic nerve function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(2):136-43. <https://doi.org/10.1002/dmrr.921>
21. Fakhzadeh H, Yamini-Sharif A, Sharifi F, Tajalizadekhoob Y, Mirarefin M, Mohammadzadeh M, et al. Cardiac autonomic neuropathymeasured by heart rate variability and markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:168264. <https://doi.org/10.5402/2012/168264>
22. Sucharita S, Bantwal G, Idiculla J, Ayyar V, Vaz M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):198-203. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83406>
23. Khatoun N, Kumar B, Hazari M. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Int J Pharma Bio Sci.* 2010;1(3):1-7.
24. Lellamo F, Tesaro M, Rizza S, Aquilani S, Cardillo C, Iantorno M, et al. Concomitant impairment in endothelial function and neural cardiovascular regulation in offspring of type 2 diabetic subjects. *Hypertension.* 2006;48(3):418-23. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000234648.62994.ab>
25. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, et al. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. *Circ J.* 2013;77(4):1018-25. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1043>
26. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci.* 2012;169(2):107-12. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.05.005>
27. Carlson SH, Wyss JM. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(3):233-40. <https://doi.org/10.1007/s11906-008-0044-8>
28. Hagg U, Wandt B, Bergstrom G, Volkmann R, Gan LM. Physical exercise capacity is associated with coronary and peripheral vascular function in healthy young adults. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2005;289(4):H1627-34. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00135.2005>

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: CP, LMMS  
 Análise e interpretação dos dados: CP, SP, LMMS  
 Coleta de dados: CP, RMCA  
 Redação do manuscrito: CP  
 Revisão crítica do texto: LMMS  
 Aprovação final do manuscrito\*: CP, RMCA, SP, LMMS  
 Análise estatística: CP, LMMS  
 Responsabilidade geral pelo estudo: CP, LMMS

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** não se aplica.